

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jeligo 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține linagliptin 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat de culoare roșie, rotund, biconvex, marcat cu „5” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față, cu diametrul de 8,1 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Jeligo este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice în scopul îmbunătățirii controlului glicemic ca:

monoterapie

- atunci când metforminul este considerat inadecvat din cauza intoleranței sau este contraindicat din cauza insuficienței renale.

tratament asociat

- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, inclusiv insulina, atunci când acestea nu asigură un control adecvat al glicemiei (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferitele asocieri).

4.2 Doze și mod de administrare**Doze**

Doza de linagliptin este de 5 mg o dată pe zi. Atunci când linagliptin este administrat concomitent cu metformin, doza de metformin trebuie menținută și linagliptin administrat concomitent.

Când linagliptin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se va avea în vedere o doză redusă de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți**Insuficiență renală**

La pacienți cu insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de linagliptin.

Insuficiență hepatică

Studiile farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică, deși nu există experiență clinică la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani nu a fost stabilită prin studii clinice (vezi pct 4.8, 5.1 și 5.2). Ca urmare, tratamentul cu linagliptin nu este recomandat la copii și adolescenți. Linagliptinul nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente, în orice moment al zilei. Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își amintește. În aceeași zi nu trebuie administrată o doză dublă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Linagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Hipoglicemie

Linagliptin administrat în monoterapie a dovedit o incidență a hipoglicemiei comparabilă cu placebo. În studiile clinice cu linagliptin ca parte a terapiei combinate cu medicamente despre care nu se cunoaște faptul că determină hipoglicemie (metformin), procentele cazurilor de hipoglicemie raportate pentru linagliptin au fost similare procentelor raportate la pacienți la care s-a administrat placebo.

Atunci când linagliptin a fost adăugat tratamentului cu sulfoniluree (peste un tratament de fond cu metformin), incidența hipoglicemiei a fost mai mare decât cea observată la placebo (vezi pct. 4.8).

Este cunoscut faptul că sulfonilureele și insulina determină hipoglicemie. De aceea, se recomandă prudență atunci când se utilizează linagliptin în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină. Poate fi necesară o scădere a dozei de sulfoniluree sau insulină (vezi pct. 4.2).

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu risc de apariție a pancreatitei acute. La pacienții cărora li s-a administrat linagliptin a fost observată pancreatita acută. Într-un studiu privind siguranța cardiovasculară și renală (CARMELINA) cu o perioadă de observație mediană de 2,2 ani, pancreatita acută adjudecată a fost raportată la 0,3% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo. Pacienții trebuie informați în legătură cu simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. În cazul în care se suspectează pancreatită, tratamentul cu Jeligo trebuie întrerupt; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Jeligo nu trebuie reinițiat. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Pemfigoid bulos

La pacienții cărora li s-a administrat linagliptin a fost observat pemfigoidul bulos. În studiul CARMELINA, pemfigoidul bulos a fost raportat la 0,2% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la niciun pacient tratat cu placebo. Dacă se suspectează pemfigoid bulos, administrarea Jeligo trebuie întreruptă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Evaluarea in vitro a interacțiunilor

Linagliptin este un competitor slab și prezintă un mecanism de acțiune slab spre moderat de inhibare a izoenzimei CYP a citocromului CYP3A4, dar care nu inhibă alte izoenzime CYP. Nu este un inductor al izoenzimelor CYP.

Linagliptin este un substrat al glicoproteinei P și inhibă transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei cu potență scăzută. Pe baza acestor rezultate și a studiilor de interacțiune *in vivo*, se consideră că linagliptin este puțin probabil să producă interacțiuni cu alte substraturi gp-P.

Evaluarea in vivo a interacțiunilor cu alte medicamente

Efecte ale altor medicamente asupra linagliptinului

Datele clinice descrise mai jos sugerează un risc scăzut al apariției interacțiunilor semnificative din punct de vedere clinic în cazul administrării concomitente de alte medicamente.

Rifampicina: administrarea concomitentă multiplă de linagliptin 5 mg cu rifampicină, un inductor puternic al glicoproteinei P și al CYP3A4, a determinat scăderea concentrațiilor de linagliptin la starea de echilibru a ASC cu 39,6% și a C_{max} cu 43,8% și, respectiv, și cu aproximativ 30% a valorii minime a inhibării DPP-4. Astfel, este posibil ca eficacitatea completă a linagliptin în asociere cu inductori puternici gp-P să nu fie atinsă, în special dacă aceștia sunt administrați pe termen lung. Nu a fost studiată administrarea concomitentă cu alți inductori puternici ai glicoproteinei P și ai CYP3A4, cum sunt carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.

Ritonavir: administrarea concomitentă a unei doze unice orale de linagliptin 5 mg și a unor doze orale repetate de ritonavir 200 mg, un inhibitor puternic al P-glicoproteinei și al CYP3A4, a crescut ASC și C_{max} a linagliptin de aproximativ două ori și, respectiv, de trei ori. Concentrațiile plasmatice ale fracțiunii nelegate, care sunt de obicei sub 1% la doze terapeutice de linagliptin, au crescut de 4-5 ori după administrarea concomitentă cu ritonavir. Simulări de concentrații plasmatice de linagliptin la starea de echilibru, cu sau fără ritonavir, indică faptul că o creștere la expunere nu va fi asociată cu creșterea acumulărilor. Nu s-a considerat că aceste modificări ale farmacocineticii linagliptinului sunt relevante clinic. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni relevante clinic cu alți inhibitori ai glicoproteinei-P/CYP3A4.

Metformin: administrarea concomitentă de trei ori pe zi a dozelor repetate de metformin 850 mg și de linagliptin 10 mg o dată pe zi nu a afectat într-un mod semnificativ clinic farmacocinetica linagliptinului la voluntarii sănătoși.

Sulfoniluree: farmacocinetica linagliptin 5 mg la starea de echilibru nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a unei doze unice de glibenclamidă 1,75 mg (gliburidă).

Efecte ale linagliptinului asupra altor medicamente

După cum este descris mai jos, în studii clinice, linagliptinul nu prezintă efecte relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii metforminei, gliburidei, simvastatinei, warfarinei, digoxinei sau contraceptivelor orale, oferind dovezi *in vivo* a unei predispoziții scăzute de a provoca interacțiuni medicamentoase cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteină-P și transportori cationici organici (TCO).

Metformin: administrarea concomitentă de mai multe ori pe zi de linagliptin 10 mg cu metformin 850

mg, un substrat TCO, nu a avut un efect relevant asupra proprietăților farmacocinetice ale metforminului la voluntari sănătoși. Prin urmare, linagliptinul nu este un inhibitor de transport TCO-mediat.

Sulfoniluree: administrarea concomitentă de multiple doze orale de linagliptin 5 mg și a unei singure doze orale de glibenclamidă 1,75 mg (gliburidă) determină o scădere nesemnificativă clinic de 14% atât a ASC cât și a C_{max} a glibenclamidei. S-a ajuns la concluzia că linagliptinul nu este un inhibitor CYP2C9 deoarece glibenclamida este metabolizată primar de CYP2C9. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alte sulfoniluree (de exemplu glipizidă, tolbutamidă și glimepiridă) care, precum glibenclamida, sunt eliminate în principal de CYP2C9.

Digoxină: administrarea concomitentă de mai multe doze zilnice de linagliptin 5 mg cu mai multe doze de digoxină 0,25 mg, nu prezintă efecte asupra farmacocineticii digoxinei la voluntari sănătoși. Prin urmare, linagliptin nu este un inhibitor al transportului mediat de glicoproteina P *in vivo*.

Warfarină: administrarea de mai multe doze zilnice de linagliptin 5 mg nu a modificat proprietățile farmacocinetice ale enantiomerilor S(-) sau R(+) ai warfarinei, un substrat CYP2C9, administrată în doză unică.

Simvastatină: doze zilnice repetate de linagliptin, administrate la voluntari sănătoși, au un efect minim asupra proprietăților farmacocinetice la starea de echilibru ale simvastatinei, un substrat sensibil CYP3A4. După administrarea unei doze supraterapeutice de linagliptin 10 mg concomitent cu simvastatină 40 mg pe zi timp de 6 zile, valorile plasmatice ale ASC ale simvastatinei au crescut cu 34% și C_{max} plasmatică cu 10%.

Contraceptive orale: administrarea contraceptivelor orale concomitent cu linagliptin 5 mg nu a modificat proprietățile farmacocinetice ale levonorgestrelului sau etinilestradiolului la starea de echilibru.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost studiată utilizarea linagliptinului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea linagliptinului în timpul sarcinii.

Alăptarea

Datele farmacocinetice disponibile la animale au evidențiat excreția linagliptinului/metaboliților acestuia în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu linagliptin având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile studii privind efectele linagliptin asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Linagliptinul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie mai ales atunci când medicamentul este asociat cu sulfoniluree și/sau insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Din analiza cumulată a datelor obținute din studiile clinice controlate cu placebo, rezultatul apariției reacțiilor adverse la pacienți tratați cu placebo a fost similar celui raportat la grupul tratat cu linagliptin 5 mg (63,4% față de 59,1%).

Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost mai mare la pacienți tratați cu placebo prin comparație cu pacienții tratați cu linagliptin 5 mg (4,3% față de 3,4%).

Cea mai frecvent raportată reacție adversă a fost "hipoglicemia" raportată în tripla combinație, linagliptin plus metformin plus sulfoniluree 14,8% față de 7,6% la placebo.

În cadrul studiilor controlate placebo 4,9% dintre pacienți au prezentat "hipoglicemie", ca o reacție adversă sub linagliptin. Dintre acestea, 4,0% au fost ușoare și 0,9% au fost moderate și 0,1% au fost clasificate ca fiind severe ca intensitate. Pancreatitele au fost raportate mai frecvent la pacienții randomizați la linagliptin (7 evenimente la 6580 pacienți la care s-a administrat linagliptin comparativ cu 2 evenimente la 4383 pacienți care au primit placebo).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Având în vedere impactul tratamentului de fond asupra reacțiilor adverse (de exemplu hipoglicemie), reacțiile adverse au fost analizate având la bază schemele terapeutice respective (administrare în monoterapie sau suplimentar administrării de metformin, suplimentar administrării de metformin plus sulfoniluree și suplimentar administrării de insulină).

Studiile controlate cu placebo au inclus studii în care linagliptin a fost administrată ca:

- monoterapie de scurtă durată de până la 4 săptămâni,
- monoterapie cu o durată ≥ 12 săptămâni,
- suplimentar administrării de metformin,
- suplimentar administrării de metformin plus sulfoniluree,
- suplimentar administrării de metformin și empagliflozină,
- suplimentar administrării de insulină cu sau fără metformin.

Reacțiile adverse, clasificate pe aparate, sisteme și organe și folosind convenția de frecvență (MedDRA), raportate la pacienți cărora li s-a administrat linagliptin 5 mg în studii clinice dublu orb în monoterapie sau ca tratament suplimentar, sunt raportate în tabelul de mai jos (vezi tabel 1).

Reacțiile adverse sunt prezentat în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienți tratați cu linagliptin 5 mg pe zi în monoterapie sau suplimentar altor scheme terapeutice în studiul clinic și din experiența după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse
Reacție adversă	
Infecții și infestări	
Rinofaringită	mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate (de exemplu hiperreactivitate bronșică)	mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	
Hipoglicemie ¹	foarte frecvente

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Tuse	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Pancreatită	rare [#]
Constipație ²	mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Angioedem*	rare
Urticarie*	rare
Erupție cutanată tranzitorie*	mai puțin frecvente
Pemfigoid bulos	rare [#]
Investigații diagnostice	
Concentrație plasmatică crescută a amilazei	mai puțin frecvente
Concentrație plasmatică crescută a lipazei**	frecvente

* Pe baza experienței de după punerea pe piață

** Pe baza creșterilor lipazei >3xLSVN observate în cadrul studiilor clinice

Pe baza Studiului privind siguranța cardiovasculară și renală a linagliptin (CARMELINA), a se vedea mai jos

¹ Reacție adversă observată la asocierea de metformin plus sulfoniluree

² Reacție adversă observată la asocierea cu insulină

Studiu privind siguranța cardiovasculară și renală a linagliptinului (CARMELINA)

Studiul CARMELINA a evaluat siguranța cardiovasculară și renală a linagliptinului în comparație cu placebo la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc CV crescut, dovedit prin antecedente de boală macrovasculară sau renală stabilă (vezi pct. 5.1). Studiul a inclus 3494 de pacienți tratați cu linagliptin (5 mg) și 3485 de pacienți tratați cu placebo. Ambele tratamente s-au adăugat la standardul de îngrijire care viza standardele regionale pentru HbA1c și factorii de risc CV. Incidența globală a evenimentelor adverse și a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat linagliptin a fost similară cu incidența înregistrată la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Datele privind siguranța din acest studiu corespund cu profilul de siguranță al linagliptinului cunoscut anterior.

În cadrul populației tratate, evenimentele hipoglicemice severe (care au necesitat asistență) au fost raportate la 3,0% dintre pacienții tratați cu linagliptin, respectiv la 3,1% dintre pacienții tratați cu placebo. În rândul pacienților care utilizau sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,0% la pacienții tratați cu linagliptin, respectiv de 1,7% la pacienții tratați cu placebo. În rândul pacienților care utilizau insulină la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 4,4% la pacienții tratați cu linagliptin, respectiv de 4,9% la pacienții tratați cu placebo.

În perioada de observație globală din cadrul studiului, pancreatita acută adjudecată a fost raportată la 0,3% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo.

În studiul CARMELINA, pemfigoidul bulos a fost raportat la 0,2% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la niciun pacient tratat cu placebo.

Copii și adolescenți

În mod global, profilul de siguranță al linagliptinului a fost similar celui observat la populația adultă în studiile clinice efectuate la pacienți copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În studii clinice controlate la subiecți sănătoși, administrarea de doze unice de linagliptin de până la 600 mg (echivalentul a 120 doze recomandate) a fost în general bine tolerată. Nu există experiență privind administrarea de doze mai mari de 600 mg la om.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă utilizarea măsurilor generale de susținere, de exemplu eliminarea materialelor neabsorbite din tractul gastro-intestinal, asigurarea unei monitorizări clinice și instituirea măsurilor clinice dacă este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), codul ATC: A10BH05

Mecanism de acțiune

Linagliptinul este un inhibitor al enzimei DPP-4 (dipeptidil peptidaza 4, EC 3.4.14.5), o enzimă care este implicată în inactivarea hormonilor de tipul incretinelor GLP-1 și GIP (peptidă 1 asemănătoare glucagonului, polipeptidă insulinotropă dependentă de glucoză). Acești hormoni sunt degradați rapid de enzima DPP-4. Ambii hormoni de tipul incretinelor sunt implicați în reglarea fiziologică a homeostazei glucozei. Hormonii de tip incretin sunt secretați la un nivel bazal scăzut pe tot parcursul zilei și nivelul lor crește imediat după mese. În prezența unor valori normale sau crescute ale glicemiei, GLP-1 și GIP cresc biosinteza de insulină și secreția celulelor beta pancreatice. În plus, GLP-1 reduce și secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice, rezultând o scădere a producției hepatice de glucoză. Linagliptinul se leagă foarte eficient de DPP-4, într-un mod reversibil, ducând astfel la creșterea și prelungirea concentrațiilor incretinelor active. Linagliptinul crește secreția de insulină în mod dependent de glucoză și reduce secreția de glucagon, rezultând în acest mod o îmbunătățire a homeostazei glucozei. Linagliptinul se leagă selectiv de DPP-4, având o selectivitate de > 10000 ori mai mare decât activitatea *in vitro* a DPP-8 sau a DPP-9.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică au fost evaluate în cadrul a 8 studii clinice controlate, randomizate, de fază III, la care au participat 5239 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, dintre care 3319 au fost tratați cu linagliptin. Aceste studii au inclus 929 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu linagliptin. De asemenea, au mai fost tratați cu linagliptin 1238 pacienți cu insuficiență renală ușoară și 143 pacienți cu insuficiență renală moderată. Administrarea de linagliptin o dată pe zi, a produs o ameliorare semnificativă clinic a controlului glicemic, dar fără modificări ale greutateii corporale semnificative clinic. Scăderea valorii hemoglobinei glicozilate A_{1c} (HbA_{1c}) a fost similară în cadrul diferitelor subgrupuri, inclusiv pe sexe, vârstă, insuficiență renală și indice de masă corporală (IMC). O valoare inițială mai mare a HbA_{1c} a fost asociată cu o scădere mai mare de HbA_{1c}. În analiza cumulată a studiilor s-a observat o diferență semnificativă în scăderea valorii HbA_{1c} între pacienții asiatici (0,8%) și pacienții caucazieni (0,5%).

Linagliptin ca monoterapie la pacienți la care nu este recomandată administrarea de metformin
Eficacitatea și siguranța monoterapiei cu linagliptin au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo-controlat, cu durată de 24 săptămâni. Tratamentul cu linagliptin administrat o dată pe zi în doză de 5 mg a dus la o ameliorare semnificativă a HbA_{1c} (modificare de -0,69 % comparativ cu placebo), la pacienții cu HbA_{1c} inițială de aproximativ 8%. Linagliptin a dovedit o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) și a glicemiei post-prandiale la 2 ore (PPG), comparativ cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienți tratați cu linagliptin a fost similară cu cea observată când s-a administrat placebo.

Eficacitatea și siguranța monoterapiei cu linagliptin au fost studiate în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo-controlat, cu durată de 18 săptămâni la pacienți pentru care nu este recomandată administrarea de metformin, din cauza intoleranței sau a contraindicațiilor datorate insuficienței renale. Linagliptin a dovedit o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA_{1c} (modificare -0,57% comparativ cu placebo), față de valoarea medie inițială de 8,09%. Linagliptin a dovedit, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG), comparativ cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienții tratați cu linagliptin a fost similară cu cea observată când s-a administrat placebo.

Linagliptin asociat administrării de metformin

Eficacitatea și siguranța linagliptinului administrat concomitent cu metformin au fost studiate în cadrul unui studiu dublu orb, placebo-controlat, cu durată de 24 săptămâni. Linagliptin a dovedit o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA_{1c} (modificare de -0,64% comparativ cu placebo), față de valoarea medie inițială de 8%. Linagliptin a dovedit de asemenea o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) și a glicemiei post-prandiale la 2 ore (PPG), comparativ cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienții tratați cu linagliptin a fost similară cu cea observată când s-a administrat placebo.

Linagliptin asociat terapiei combinate dintre metformin și sulfoniluree

S-a efectuat un studiu clinic, placebo-controlat, cu durată de 24 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța linagliptinului 5 mg comparativ cu placebo, la pacienți care nu au răspuns adecvat terapiei combinate dintre metformin și o sulfoniluree. Linagliptin a dovedit o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA_{1c} (modificare -0,62% comparativ cu placebo), față de media valorii inițiale a HbA_{1c} de 8,14%. Linagliptin a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) și a glicemiei post-prandiale la 2 ore (PPG), comparativ cu cea observată când s-a administrat placebo.

Linagliptin asociat terapiei combinate dintre metformin și empagliflozin

La pacienții cu un control inadecvat al glicemiei prin administrarea de metformin și empagliflozin [10 mg (n=247) sau 25 mg (n=217)], tratamentul adjuvant cu durată de 24 săptămâni cu linagliptin 5 mg a generat reduceri medii ajustate față de valoarea inițială ale HbA_{1c} de -0,53% [diferență semnificativă comparativ cu placebo administrat ca adjuvant -0,32% (Î 95% -0,52; -0,13)] și respectiv -0,58% [diferență semnificativă comparativ cu placebo administrat ca adjuvant -0,47% (Î 95% -0,66; -0,28)]. O proporție semnificativă statistic de pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} ≥7,0% și tratați cu linagliptin 5 mg au atins o valoare țintă a HbA_{1c} de <7%, comparativ cu placebo.

Linagliptin asociat tratamentului cu insulină

Eficacitatea și siguranța asocierii linagliptinei 5 mg cu insulină în monoterapie sau în combinație cu metformin și/sau pioglitazonă au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo pe durată de 24 săptămâni. S-a demonstrat ca linagliptin a îmbunătățit semnificativ valoarea HbA_{1c} (-0,65% comparativ cu placebo) față de valoarea medie inițială de 8,3% al HbA_{1c}. De asemenea, linagliptin a dovedit îmbunătățiri semnificative ale concentrației glicemiei în condiții de

repaus alimentar (FPG), iar comparativ cu placebo, un procent mai mare de pacienți a atins valoarea țintă de $HbA_{1c} < 7,0\%$. Acestea s-au obținut în urma administrării unei doze constante de insulină de (40,1 UI). Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Efectul asupra concentrației plasmatice a lipidelor a fost neglijabil. Incidența cazurilor de hipoglicemie în grupul de pacienți tratați cu linagliptin a fost similară cu cea din grupul placebo (22,2% linagliptin; 21,2% placebo).

Date obținute dintr-un studiu cu durata de 24 luni, cu linagliptin asociat metforminului comparativ cu glimepiridă

Într-un studiu, în care s-a comparat eficacitatea și siguranța asocierii linagliptin 5 mg sau a glimepiridei (doză medie de 3 mg), la pacienți la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat în urma administrării metforminului în monoterapie, reducerea medie a valorii HbA_{1c} a fost de -0,16 după administrarea de linagliptin (valoare medie inițială a HbA_{1c} 7,69%) și -0,36% după administrarea de glimepiridă (valoare medie inițială a HbA_{1c} 7,69%) cu o diferență medie a tratamentului de 0,20% (ÎI 97,5%: 0,09, 0,299). Incidența hipoglicemiei la grupul tratat cu linagliptin (7,5%) a fost semnificativ mai mică decât cea a grupului tratat cu glimepiridă (36,1%). Pacienții tratați cu linagliptin nu au prezentat o scădere medie semnificativă față de valoarea inițială a greutateii corporale comparativ cu o creștere semnificativă în greutate la pacienții tratați cu glimepiridă (-1,39 comparativ cu +1,29 kg).

Linagliptin adăugat tratamentului la pacienții cu insuficiență renală severă, date din studii controlate placebo cu durata de 12 săptămâni (terapie de fond stabilă) și dintr-o extensie a studiilor controlate placebo cu durata de 40 săptămâni (terapie de fond ajustabilă)

Eficacitatea și siguranța linagliptinului au fost, de asemenea, evaluate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență renală severă în cadrul unui studiu dublu-orb, comparativ cu placebo, pe durata a 12 săptămâni, timp în care terapiile glicemice de fond au fost menținute stabile. Majoritatea pacienților (80,5%) au primit insulină ca tratament de fond, singură sau în combinație cu alte antidiabetice orale, cum ar fi sulfoniluree, glinidă și pioglitazonă. A fost efectuată o evaluare ulterioară după 40 de săptămâni de tratament, pe parcursul cărora au fost permise ajustări ale dozei antidiabeticelor utilizate în terapiile de fond.

Linagliptin a dovedit ameliorări semnificative ale HbA_{1c} (modificare de -0,59% comparativ cu placebo după 12 săptămâni), de la o valoare medie inițială a HbA_{1c} de 8,2%. Diferența observată a valorii HbA_{1c} față de placebo a fost de -0,72% după 52 de săptămâni.

Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Incidența hipoglicemiei observată la pacienții tratați cu linagliptin a fost mai mare decât la cei cărora li s-a administrat placebo, din cauza unei creșteri a numărului evenimentelor hipoglicemice asimptomatice. Nu a existat nici o diferență între grupuri în ceea ce privește evenimentele hipoglicemice severe.

Linagliptin asociat la tratamentul vârstnicilor (vârstă > 70 ani) cu diabet zaharat de tip 2

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu linagliptin la vârstnici (vârsta > 70 ani) cu diabet zaharat de tip 2 au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic dublu-orb pe durata a 24 săptămâni. Pacienții au utilizat ca și tratament de fond cu metformin și/sau sulfoniluree și/sau insulină. Dozele medicamentelor antidiabetice utilizate ca și terapie de bază s-au menținut constante în primele 12 săptămâni, după care au fost permise ajustările. S-a demonstrat că linagliptin a îmbunătățit semnificativ valoarea HbA_{1c} (-0,64% comparativ cu placebo după 24 săptămâni) față de valoarea de bază medie de 7,8% a HbA_{1c} . Linagliptin a dovedit, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) comparativ cu placebo. Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri.

Studii privind siguranța cardiovasculară și renală a linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA a fost un studiu randomizat la care au participat 6979 de pacienți cu diabet zaharat de

tip 2 și risc CV crescut, dovedit prin antecedente de boală macrovasculară sau renală stabilită, care au fost tratați cu linagliptin 5 mg (3494 de pacienți) sau placebo (3485 de pacienți) adăugat la standardul de îngrijire care viza standardele regionale pentru HbA_{1c}, factorii de risc CV și boala renală. Populația de studiu a inclus 1211 pacienți (17,4%) cu vârsta ≥ 75 ani și 4348 de pacienți (62,3%) cu insuficiență renală. Aproximativ 19% din populație a avut RFG_e între ≥ 45 și < 60 ml/minut/1,73 m², 28% din populație a avut RFG_e între ≥ 30 și < 45 ml/minut/1,73 m², iar 15% a avut RFG_e < 30 ml/minut/1,73 m². Valoarea medie a HbA_{1c} la momentul inițial a fost de 8,0%. Studiul a fost structurat pentru a demonstra non-inferioritatea privind criteriul final principal de evaluare cardiovascular, care a fost compus din prima apariție a decesului de cauză cardiovasculară sau a unui infarct miocardic (IM) non-letal sau a unui accident vascular cerebral non-letal (3P-MACE, evenimente adverse cardiovasculare majore cu 3 puncte). Criteriul final de evaluare compus renal a fost definit drept deces de cauză renală sau boală renală în stadiu final susținută sau scădere susținută cu 40% sau mai mult a RFG_e.

După o monitorizare mediană de 2,2 ani, atunci când linagliptin a fost adăugată la îngrijirea obișnuită, nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore și nici riscul de evenimente renale produse ca rezultat. Nu a crescut riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, acesta fiind un criteriu final de evaluare adjuocat suplimentar, observat în comparație cu îngrijirea obișnuită fără linagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi tabelul 2).

Tabelul 2. Rezultatele cardiovasculare și renale pe grupuri de tratament în studiul CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Indice de risc (Î 95%)
	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1000 PA*	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1000 PA*	
Număr de pacienți	3494		3485		
Criteriul primar CV compus (deces de cauză cardiovasculară, IM non- letal, accident vascular cerebral non-letal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Criteriul secundar renal compus (deces de cauză renală, boală renală în stadiu final, scădere susținută cu 40% a RFG _e)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalitatea de orice cauză	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Deces de cauză CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

* PA = pacienți-ani

** Test de non-inferioritate pentru a demonstra că limita superioară a Î 95% pentru indicele de risc este mai mică de 1,3

În analizele privind evoluția albuminuriei (modificare de la albuminurie normală la micro- sau macroalbuminurie sau de la microalbuminurie la macroalbuminurie), indicele de risc estimat a fost de 0,86 (Î 95%, 0,78, 0,95) pentru linagliptin față de placebo.

Studiu privind siguranța cardiovasculară a linagliptinului (CAROLINA)

CAROLINA a fost un studiu randomizat efectuat la 6033 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 în

stadiu incipient și risc CV crescut sau complicații stabilite, care au fost tratați cu linagliptin 5 mg (3023) sau glimepiridă 1-4 mg (3010) adăugată la asistența medicală standard (inclusiv tratament de fond cu metformin la 83% dintre pacienți), vizând standardele regionale pentru HbA1c și factorii de risc CV. Vârsta medie pentru populația de studiu a fost de 64 de ani și studiul a inclus 2030 de pacienți (34%) cu vârsta ≥ 70 de ani. Populația de studiu a inclus 2089 de pacienți (35%) cu boală cardiovasculară și 1130 de pacienți (19%) cu insuficiență renală, cu RFG < 60 ml/minut și 1,73 m² la momentul inițial. Media HbA1c la momentul inițial a fost 7,15%.

Studiul a fost structurat pentru a demonstra non-inferioritatea privind criteriul final principal de evaluare cardiovascular, care a fost compus din prima apariție a decesului de cauză cardiovasculară sau a unui infarct miocardic (IM) non-letal sau a unui accident vascular cerebral non-letal (3P-MACE, evenimente adverse cardiovasculare majore cu 3 puncte).

După o monitorizare mediană de 6,25 ani, linagliptin nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore (vezi tabelul 3) comparativ cu glimepirida. Rezultatele au fost asemănătoare pentru pacienții tratați cu sau fără metformin.

Tabelul 3. Evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și mortalitatea pe grupuri de tratament în studiul CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiridă (1-4 mg)		Indice de risc (95% CI)
	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1000 PA*	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1000 PA*	
Număr de pacienți	3023		3010		
Criteriul primar CV compus (deces de cauză cardiovasculară, IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalitatea de orice cauză	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Deces de cauză CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă (SIC)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* PA = pacienți-ani

** Test de non-inferioritate pentru a demonstra că limita superioară a ÎI 95% pentru indicele de risc este mai mică de 1,3

Pentru întreaga perioadă de tratament (timpul median de tratament 5,9 ani) rata pacienților cu hipoglicemie moderată sau severă a fost de 6,5% pentru cei tratați cu linagliptin, față de 30,9% pentru cei tratați cu glimepiridă; hipoglicemia severă a apărut la 0,3% dintre pacienții tratați cu linagliptin, față de 2,2% dintre pacienții tratați cu glimepiridă.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța clinică ale empagliflozinului 10 mg, cu posibilitatea creșterii dozei până la 25 mg, sau ale linagliptinului 5 mg o dată pe zi au fost studiate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu DZT2, în cadrul unui studiu în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele (DINAMO), în decurs de 26 săptămâni, cu o perioadă de extensie pentru siguranță, cu tratament activ în regim dublu-orb, cu durată de până la 52 săptămâni.

La momentul inițial, valoarea medie a HbA1c a fost de 8,03%. Tratamentul cu linagliptin 5 mg nu a furnizat o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA1c. Diferența în ceea ce privește modificarea medie ajustată a valorii HbA1c după 26 săptămâni între tratamentul cu linagliptin și cel cu placebo a fost de -

0,34% (Î 95 % -0,99; 0,30; $p = 0,2935$). Modificarea medie ajustată a valorii HbA1c față de momentul inițial a fost de 0,33% la pacienții tratați cu linagliptin și de 0,68% la pacienții tratați cu placebo (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale linagliptinului au fost evaluate pe larg la subiecți sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală a unei doze de 5 mg la voluntari sănătoși sau la pacienți, linagliptin a fost rapid absorbită, cu concentrații plasmatice maxime (T_{max} median) care au apărut la 1,5 ore după administrarea dozei.

Concentrațiile plasmatice de linagliptin scad într-un mod trifazic cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mărit (timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru linagliptin mai mare de 100 ore), fapt în principal asociat legăturii strânse, saturabile ale linagliptinei de DPP-4 și care nu contribuie la acumularea medicamentului. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică pentru acumularea linagliptin, determinat după administrarea orală de mai multe doze de linagliptin 5 mg, este de aproximativ 12 ore. După administrarea unei doze de linagliptin 5 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după a treia doză. ASC plasmatică a linagliptinei a crescut cu aproximativ 33% după administrarea unor doze de 5 mg la starea de echilibru, comparativ cu prima doză. Coeficienții de variație la același subiect și între subiecți diferiți pentru ASC a linagliptin au fost mici (12,6% și, respectiv, 28,5%). Datorită legării linagliptinei de DPP-4, care este dependentă de concentrație, proprietățile farmacocinetice ale linagliptinei, bazate pe expunerea totală, nu sunt lineare; într-adevăr, ASC plasmatică totală a linagliptinei a crescut mai puțin proporțional în funcție de doză, în timp ce ASC a fracțiunii nelegate a crescut aproximativ proporțional cu doza. Proprietățile farmacocinetice ale linagliptinei au fost în general similare la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a linagliptinului este de aproximativ 30%. Administrarea concomitentă de linagliptin împreună cu o masă bogată în grăsimi a prelungit timpul de atingere a C_{max} cu 2 ore și a scăzut C_{max} cu 15%, dar nu a fost observată nici o influență asupra $ASC_{0-72 \text{ ore}}$. Nu se anticipează nici un efect clinic relevant al modificărilor C_{max} și T_{max} ; prin urmare, linagliptin poate fi administrată cu sau fără alimente.

Distribuție

Ca urmare a legării tisulare, volumul aparent de distribuție mediu la starea de echilibru, după o singură doză de linagliptin 5 mg administrată intravenos la subiecți sănătoși este de aproximativ 1110 l, indicând faptul că linagliptin se distribuie extensiv în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatice este dependentă de concentrație, în scădere de la aproximativ 99% la 1 nmol/l la 75–89% la ≥ 30 nmol/l, reflectând gradul de saturare al legării la DPP-4 cu creșterea concentrației de linagliptin. La concentrații mari, în cazul în care DPP-4 este complet saturat, 70-80% din linagliptin a fost legată de alte proteine plasmatice, altele decât DPP-4, astfel că 30-20% a rămas nelegată în plasmă.

Metabolizare

După administrarea unei doze orale de 10 mg linagliptin marcată [^{14}C], aproximativ 5% din radioactivitate a fost excretată prin urină. Metabolismul joacă un rol subordonat în eliminarea linagliptinului. A fost detectat un metabolit principal cu o expunere relativă de 13,3% din linagliptin la starea de echilibru, care s-a dovedit a fi inactiv farmacologic și astfel nu contribuie la activitatea inhibitorie a linagliptinei asupra DPP-4 plasmatic.

Excreție

După administrarea unei doze orale de linagliptin marcată [^{14}C], aproximativ 85% din radioactivitatea administrată a fost excretată prin fecale (80%) sau urină (5%) în decurs de 4 zile de la administrare.

Clearance-ul renal la starea de echilibru a fost de aproximativ 70 ml/minut.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze multiple, pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale linagliptinei (5 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți sănătoși de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală, clasificată pe baza clearance-ului creatininei ca fiind ușoară (50 până la <80 ml/minut), moderată (30 până la <50 ml/minut) și severă (<30 ml/minut), precum și pacienți cu BRST la hemodializă. În plus, pacienții cu DZ de tip 2 și insuficiență renală severă (<30 ml/minut), au fost comparați cu pacienți cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală.

Clearance-ul creatininei a fost măsurat prin determinări ale clearance-ului creatininei timp de 24 ore sau estimat prin determinarea creatininei serice pe baza formulei Cockcroft-Gault. $ClCr = (140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea} / 72 \times \text{creatinina serică} [\times 0,85 \text{ pentru femei}]$, în care vârsta este dată în ani, greutatea în kg și creatinina serică în mg/dl. La starea de echilibru, expunerea la linagliptin la pacienți cu insuficiență renală ușoară a fost comparabilă cu a subiecților sănătoși. În cazul insuficienței renale moderate, a fost observată o creștere moderată de aproximativ 1,7 ori prin comparație cu grupul de controlul. S-a observat o creștere a expunerii la pacienții cu DZ de tip 2 cu IR severă de aproximativ 1,4 ori comparativ cu pacienții cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală. Predicțiile referitoare la ASC a linagliptinei la starea de echilibru la pacienți cu BRST indică o expunere comparabilă cu cea a pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă. În plus, nu se anticipează ca linagliptin să fie eliminată într-un procent semnificativ din punct de vedere terapeutic prin hemodializă sau dializă peritoneală. Prin urmare, nu este necesară nici o ajustare a dozei de linagliptin la pacienți cu insuficiență renală de orice grad.

Insuficiență hepatică

La pacienți care nu au diabet zaharat cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și C_{max} ale linagliptinului au fost similare cu cele ale subiecților de control sănătoși corespunzători, după administrarea de doze multiple de linagliptin 5 mg. Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin la pacienți diabetici cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

Indice de masă corporală (IMC)

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin în funcție de IMC. IMC nu a prezentat un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptinei pe baza datelor de fază I și fază II, în cadrul unei analize farmacocinetice a populației. În studiile clinice efectuate înainte de punerea pe piață a medicamentului, IMC determinat a fost de până la 40 kg/m².

Sex

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin în funcție de sex. Sexul nu prezintă un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptinului pe baza datelor de fază I și fază II în cadrul unei analize farmacocinetice a populației.

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin la pacienți cu vârsta de până la 80 ani, deoarece vârsta nu prezintă un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptin pe baza datelor de fază I și fază II în cadrul unei analize farmacocinetice a populației. Subiecții vârstnici (65 până la 80 pacienți cu vârsta de 78 ani) au avut concentrații plasmatice ale linagliptin comparabile cu cele ale subiecților tineri.

Copii și adolescenți

Un studiu de fază 2 efectuat la copii și adolescenți a examinat farmacocinetica și farmacodinamica a 1

mg și 5 mg de linagliptin la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între ≥ 10 și < 18 ani, cu diabet zaharat de tip 2. Răspunsurile observate din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic au fost în concordanță cu cele constatate la subiecții adulți. Linagliptin 5 mg a demonstrat superioritate față de linagliptin 1 mg cu privire la inhibarea DPP-4 la concentrația minimă (72% față de 32%, $p = 0,0050$) și o reducere mai mare din punct de vedere numeric cu privire la modificarea medie ajustată a HbA_{1c} față de momentul inițial (-0,63% față de -0,48%, valoare nesemnificativă). Din cauza naturii limitate a setului de date, rezultatele trebuie interpretate cu prudență.

Rasă

Nu este necesară nici o ajustare a dozei de linagliptin în funcție de rasă. Datele farmacocinetice disponibile dintr-o analiză complexă care a inclus pacienți caucazieni, hispanici, africani și asiatici, nu au arătat efecte evidente asupra concentrațiilor plasmatice ale linagliptin. În plus, s-a arătat că caracteristicile farmacocinetice ale linagliptinului sunt similare cu cele rezultate din studii speciale de fază I care au cuprins voluntari sănătoși japonezi, chinezi și caucazieni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ficatul, rinichii și tractul gastro-intestinal sunt principalele organe țintă pentru evaluarea toxicității la șoarece și șobolan cărora li s-au administrat doze repetate de linagliptin de 300 ori mai mari decât expunerea la om.

Efectele asupra organelor de reproducere, tiroidei și organelor limfatice la șobolan au fost observate la o expunere mai mare de 1500 ori decât expunerea la om. La câine, la doze medii, au fost observate reacții puternice, pseudo-alergice, care produc modificări cardiovasculare, care au fost considerate a fi specifice pentru câine. Ficatul, rinichii, stomacul, organele de reproducere, timusul, splina și nodulii limfatici au fost organele țintă pentru evaluarea toxicității la maimuțele *Cynomolgus* la o expunere mai mare de 450 ori față de expunerea la om. La o expunere mai mare de 100 de ori expunerea la om, la aceste maimuțe, principala reacție a fost iritația gastrică.

Linagliptinul și principalul metabolit al acestuia nu au evidențiat un potențial genotoxic.

Studiile cu durată de 2 ani privind carcinogenitatea după administrarea orală la șobolan și șoarece nu au evidențiat efecte carcinogene la șobolan sau șoarece adult. O incidență semnificativ mai mare a limfoamelor maligne numai la șoarece femelă la cea mai mare doză (> 200 ori față de expunerea la om) nu este considerată a fi relevantă pentru oameni (explicație: nu este legată de tratament, ci de o incidență de fond extrem de variabilă). Pe baza acestor studii, nu ar rezulta preocupări referitoare la carcinogenitatea la om.

Studiul NOAEL privind fertilitatea, dezvoltarea embrionară precoce și teratogenitatea la șobolan a fost stabilit la doze de > 900 ori mai mari decât expunerea la om. NOAEL privind toxicitatea maternă-, embrio-fetală și a puilor pentru șobolan a fost de 49 ori față de expunerea la om. Nu au fost observate efecte teratogene la iepure la o expunere > 1000 ori față de expunerea la om. NOAEL de 78 ori față de expunerea la om a fost observată pentru toxicitatea embrio-fetală la iepure și pentru toxicitatea maternă NOAEL a fost de 2,1 ori față de expunerea la om. Prin urmare, este puțin probabil ca linagliptin să afecteze funcția de reproducere la expuneri terapeutice la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Manitol (E 421)

Amidon de porumb, pregelatinizat

Amidon de porumb

Povidonă K 30
Stearat de magneziu

Material de filmare

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din oPA-Al-PVC/Al cu 30 comprimate filmate. Cutiile pot conține blistere cu unități de dozare perforate cu 30 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15753/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2024